Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Bonn.
Direktor: Prof. Dr. Knauer.

Über den Liquorzucker des Kindes mit besonderer Berücksichtigung des Einflusses glykolytischer Fermente.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Bonn.

Vorgelegt am 25. November 1937

von

Bruno Rimele

aus

Leverkusen (Rheinland).

Bonn 1938
Anton Brand

Gedruckt
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

Referent: Professor Dr. K n a u e r.
Korreferent: Professor Dr. M a r t i n i.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern.

Schon im Jahre 1895, als die Lumbalpunktion von Quinke empfohlen wurde, wußte man von ihrer großen Bedeutung in therapeutischer sowie diagnostischer Hinsicht. Der Nachweis einer reduzierenden Substanz im Liquor war schon Dechamps und Bussy im Jahre 1852 gelungen, indem sie beobachteten, daß der Liquor imstande ist, Kupferoxyd in alkalischer Lösung zu reduzieren. Claude Bernard erkannte dann, daß es sich hier um Glukose handelt. Smith, Frank und Daly führten die gleichen Untersuchungen aus und kamen zu dem Ergebnis, daß diese, die Fehling'sche Lösung reduzierende Substanz zu 90 % aus Glukose besteht. Weiterhin stellte Kelley fest, daß die reduzierende Subztanz vergärt, rechtsdrehend ist und ein Phenylhydrazon bildet. Also können wir mit Sicherheit annehmen, daß der größte Teil des Liquorzuckers aus Traubenzucker besteht.

Die Bestimmung des Zuckergehaltes im Liquor hat sich in den letzten Jahren ein solch weites Gebiet erobert und ist zu solch einer Bedeutung gelangt, daß sie in der Liquordiagnostik zu einer unentbehrlichen Reaktion geworden ist.

Hauptsächlich handelt es sich um die Feststellung, ob der Zuckergehalt erhöht oder erniedrigt ist. Es wird dies natürlich nur dann möglich sein, wenn der im normalen Liquor vorhandene Zuckergehalt genau bekannt ist. Die in der Literatur angegebenen Werte, und insbesondere deren extreme Grenzen bei noch normalem Liquor, sind sehr verschieden, jedoch läßt sich ein Mittelwert errechnen, der bei 60 mg % liegt. Dies ist ersichtlich aus den Angaben verschiedener Autoren über die von ihnen beobachteten Zuckerwerte.

Zuckerwerte nach verschiedenen Autoren:

		im Mittel
Blum	48—63	56 mg
v. Bokay	55—80	67 „

		im Mittel
Brucke		56 mg
Saenger	50—75	62 „
Steiner	55—70	62 „
Eskuchen		59 „
Niina	50—60	55 „
Samson	55—70	62 „
in über 70 % der Fälle	60—65	62 „
Chevassut, lumbal	80—100	90 „
zisternal	130—150	140 „
ventrikulär	120—175	147 „

Bei Betrachtung der Unterschiede zwischen den Mittelwerten muß man in Rechnung ziehen, daß die Zahlen nach den verschiedensten Zuckerbestimmungsmethoden gefunden worden sind, wovon die einen genauer, andere Methoden hingegen geringere Empfindlichkeit aufweisen. Bei der Titration nach Hagedorn-Jensen verschiebt ein halber Tropfen des Titers den Zuckerwert um 4 mg. Chevassut führt an, daß die niederen Liquorzuckerwerte, welche Mestrezat gefunden hat (48—58 mg), von Patienten stammen, deren Blutzucker wahrscheinlich (probably) subnormale Werte zeigte. Da nun nach vielen Versuchen von Chevassut, Wittgenstein, Löwy und Steinitz feststeht, daß der Liquorzucker in gewisser Abhängigkeit zum Blutzucker steht, insofern, als sich bei erhöhtem Blutzucker auch der Liquorzucker erhöht, könnte das Umgekehrte auch angenommen werden. So erklärt Chevassut die niederen Werte von Mestrezat.

Levinson[1]) fand nach Einführung von Traubenzucker in die Blutbahn, daß der Liquorzucker anstieg, jedoch nicht proportional und sofort, sondern etwas verspätet, erst nach 3—4 Stunden. Der Blutzucker kann dann schon wieder abgesunken sein, während die Zuckererhöhung im Liquor noch besteht, um dann auch später abzusinken. Meist bleibt bei den höchsten Werten das auch sonst normalerweise bestehende

Verhältnis von 2 : 1 (das auch von Blum [2]) bestätigt wird(zwischen Blutzucker und Liquorzucker gewahrt. Nach Kafka [1]) ist daher eine Erhöhung des Liquorzuckers nur differentialdiagnostisch zu verwerten, wenn gleichzeitig Blutzucker und eventuell alimentäre Einflüsse berücksichtigt werden. Zuckervermehrung hat daher nur beschränkt diagnostische Bedeutung, während Verminderung zur Diagnose von eitriger und tuberkulöser Meningitis wertvoll ist.

Über den Einfluß des Blutzuckers ist genügend gesagt worden. Die Ursache für die Änderung des Liquorzuckergehaltes bei Erkrankungen ist wohl in einer Schädigung des Plexus chorioideus zu suchen. Man nimmt an, daß der Liquor durch einen Filtrationsprozeß aus der Blutbahn durchtritt, wobei der Übertritt der Stoffe durch die spezifische Tätigkeit der Plexuszellen geregelt wird. Diese erstreckt sich, nach der Anschauung Fleischmanns, auf Resorption von Bestandteilen der Muttersubstanz, also des Blutserums. Tritt nun eine Insuffizienz dieses Filters ein, so muß sich natürlich auch die chemische Zusammensetzung des Filtrates ändern. Neuere Untersuchungen weisen auf eine Mitbeteiligung der Meningen an der Liquorproduktion hin, und zwar ergab sich eine absolute Durchlässigkeit der Meningen für saures Fuchsin in den ersten drei Lebensmonaten, im 2. und 3. Trimenon eine Abnahme derselben und im 4. Trimenon schließlich vollkommene Undurchlässigkeit. Danach ist also die Blutliquorschranke beim jungen Säugling noch nicht funktionstüchtig [2a]).

Wann finden wir nun pathologische Zuckerwerte?

Verminderter Zuckergehalt zeigt sich bei Reizzuständen der Meningen. Schon in älteren Untersuchungen haben Sicard, Mestrezat und Fine betont, daß der Liquorzucker bei Meningitiden soweit herabsinkt, daß am Ende der Krankheit kein Zucker mehr vorhanden ist. Steiner und Bokay [3]) wiesen dann an großem Material nach, daß die alten Untersuchungen stichhaltig sind und die Tatsache der Zuckerverminderung diagnostischen Wert besitzt. Besonders bei Menin-

gitis tbc konnten sie als konstante und charakteristische Eigenschaft eine kontinuierliche Abnahme bis zu völligem Schwund feststellen, und ein bis zwei Tage später trat gewöhnlich der Tod ein. Diese Angabe steht seltsamerweise in direktem Gegensatz zu den Ergebnissen von Paffrath und Blum[4]), welche bei der tuberkulösen Meningitis von auffallenden Schwankungen im Liquorzuckergehalt sprechen. Diese gegenteiligen Berichte könnten so erklärt werden, daß der Zeitpunkt der Untersuchung nicht der gleiche war, denn Selter[5]) fand in den ersten Stadien der Meningitis tbc erhöhte Zuckerwerte. Mogilnicki findet nur stärkeres Absinken. Bei der Heilung wird unter Verminderung des Eiweiß- und Zellgehaltes der Zuckergehalt wieder normal. Von Bokay findet bei Meningitis serosa erst kurzes Absinken, dann Zunahme. Bei eitriger und epidemischer Meningitis gibt Holzmann völliges Schwinden an.

Vermehrung des Liquorzuckers findet man bei Reizzuständen des Gehirns. Csaki[8]) führt hier Encephalitis lethargica (nach Eskuchen in über 90 % der Fälle Zuckererhöhung), ferner Epilepsie und Diabetes an. Auch bei Tumoren des Gehirns ist der Zuckergehalt vermehrt. Kahler[1]) macht einen Unterschied zwischen solchen Krankheiten, bei denen der erhöhte Zuckerwert mit einer Hyperglykämie einhergeht, so z. B. bei Diabetes, Urämie und Apoplexie, und solchen, wo eine Liquorzuckervermehrung auftritt, ohne daß im Blut gesteigerter Zuckergehalt gefunden werden kann. Zu diesen letzteren gehören Epilepsie, Tetanus und Encephalitis und Chorea. Als Ursache dafür nimmt Kahler einen Reizzustand des Zentralnervensystems an. Nach Riebeling[5]) geht die Zuckervermehrung mit einer verringerten Glykolysefähigkeit des Gehirns einher; umgekehrt soll bei einer Zuckerverminderung eine erhöhte Glykolyse in den Meningen stattfinden.

Die Liquorzuckerbestimmung leistet also gute Dienste für die Abgrenzung der Encephalitis gegen die verschiedenen Meningitisformen sowie zur Unterscheidung eines genuinen

Hydrocephalus von einem entzündlichen. Bei Infektionskrankheiten ohne neurologischen und sonstigen Liquorbefund spricht Zuckererhöhung für organische Beteiligung des Gehirns. Aus dem Grade der Verminderung oder Erhöhung, sowie aus dem Verlauf einer Zuckerkurve, die aus den öfter vorgenommenen Lumbalpunktionen aufgestellt wird, kann die Diagnose und die Prognose gestützt werden. Ein Anstieg des vorher verminderten Zuckergehaltes wird als prognostisch günstig angesehen.

Die Bedeutung der Liquorzuckerbestimmung ist also zweifellos nicht zu unterschätzen, nur eine Frage muß dabei geklärt sein, nämlich, ob die Untersuchung des Punktates sofort nach der Entnahme vorgenommen werden muß, oder ob auch ein mehrstündiges Stehenlassen des Liquors den Zuckerwert nicht verändert.

Schon bald nachdem die Lumbalpunktion von Quinke eingeführt worden ist, haben nämlich Nawratzki und von Jaksch die Beobachtung gemacht, daß der Zucker beim Stehenlassen des Liquors an der Luft schnell dem Nachweis entgeht.

Um die Richtigkeit der Angaben zu prüfen, stellte der Engländer Mott[6]) im Jahre 1910 „Versuche über die reduzierende Fähigkeit des Liquors“ an. Sein Material erstreckt sich auf 8 Fälle. Die Proben bewahrte er aber nicht offen an der Luft, sondern unter sterilem Verschluß auf. Es ist nicht vermerkt, ob die Liquores normal oder pathologisch waren. Mott erhielt als Ergebnis, daß sich der Zuckergehalt beim Stehen des Punktates unter sterilen Bedingungen in den ersten zwei Tagen nicht wesentlich ändert, und daß der Liquor wochenlang stehen gelassen werden kann, ohne daß seine reduzierende Kraft schwindet. Die quantitative Zuckerbestimmung geschah durch Reduktion von Fehling'scher Lösung.

Durch Versuch von Chevassut[6]) ist aber erwiesen, daß selbst normaler Liquor, in dem der Zucker vollständig geschwunden ist, noch Fehling'sche Lösung reduziert. (Die

Zuckerbestimmung wurde nach der Methode von Mac Lean vorgenommen und durch den Osazon-Versuch). Ferner gibt auch Mestrezat an, daß nach der Zerstörung des Zuckers durch Glykolyse noch eine Substanz vorhanden ist, die Fehling'sche Lösung reduziert. Später konnten Mayerhofer und Neubauer mit der Goldschmidt'schen Probe direkt Glykuronsäure nachweisen. Um Täuschungen zu entgehen, muß also die Zuckerbestimmung nach einer anderen Methode vorgenommen werden.

1916 erschien eine Arbeit von Löwy [7]) über „die reduzierenden Substanzen im Liquor". Auf Grund von 4 Versuchen gibt er an, daß sich der Zuckergehalt beim bloßen Stehenlassen ändern kann, jedoch kein gesetzmäßiges Verhalten befolgt. Beim Aufbewahren im Thermostat erhält man die gleichen Ergebnisse. Ein glykolytisches Ferment konnte nicht nachgewiesen werden. Die Zuckerbestimmungen wurden nach der Bang'schen Methode ausgeführt.

Csaky [8]) stellte 1923 Untersuchungen über den Zuckergehalt des Liquors an, wovon uns seine Versuche über die Glykolyse am meisten interessieren. Das Punktat wurde frisch, nach 3—5 Stunden, nach 24 und 48 Stunden geprüft, mit dem Ergebnis, daß der Zuckerwert in 3 Fällen unverändert blieb, bei 3 Fällen von Diabetes zeigte er nur ganz langsame und geringfügige Verminderung, und in 2 Fällen sank er aber schon nach 3 Stunden bis zur Hälfte. Daher kam er zur Forderung, daß die Liquorzuckerbestimmung sofort nach der Entnahme vorgenommen werden muß.

Im Jahre 1927 veröffentlichte die Engländerin Kathleen Chevassut [6]) eine umfassende Arbeit über GLYKOLYSIS IN CEREBROSPINAL FLUID AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE. Ihr Material erstreckt sich auf ca. 200 normale Liquores, die teils lumbal, cisternal oder ventrikulär punktiert worden waren und unter sterilen Bedingungen aufbewahrt wurden. Zunächst stellte Chevassut fest, daß der Zuckergehalt des Liquors vom Ventrikel nach dem Rückenmark zu

abnahm. Das Punktat wurde bei 37° steril aufgehoben und von Stunde zu Stunde untersucht. Das Ergebnis war, daß der Zuckergehalt beim ventrikulären schneller sank, als beim cisternal und lumbal gewonnenen Liquor, und daß bei allen dreien die Glukosekonzentration fast proportional der Zeit abnahm. Da diese Angabe in der Literatur einzig dasteht, führe ich Chevassut's Resultate aus den Zuckerbestimmungen auf.

Stunden nach der Entnahme	Ventrikel mg	Cisternal mg	Lumbal mg
0	175	150	100
1	150	143	95
2	137	137	86
3	120	130	80
4	110	125	75
5	90	121	70
7	86	105	68
11	75	100	60
16	60	93	—
22	45	86	50
27	36	80	—
30	30	76	45
43	—	68	—
49	20	62	35
67	10	50	31
74	—	43	25
88	—	37	18
96	—	25	15
120	—	18	10

Chevassut schreibt diesen Vorgang einem glykolytischen Ferment zu, da

1. während der Glykolyse Milchsäure gebildet wurde, die als Abbauprodukt auftritt, und zwar im gleichen Verhältnis, in dem der Zucker sank;

2. die zum Liquor zugefügte Glukose auch zu Milchsäure abgebaut wurde, was für ein für Glukose spezifisches Ferment spricht;
3. es sich bei den Versuchen herausstellte, daß eine Temperatur von 37° als Optimum für die Glykolyse anzusehen ist. Temperaturen von 0 oder über 60° verhinderten die Glykolyse vollkommen. — Ihre anderen beiden in Erwägung gezogenen Gründe für die Glykolyse, nämlich, daß das pH des lange stehenden Liquors steigt, und sich die Glukose in alkalischer Lösung nicht hält, oder daß sich der Zucker zu Di- oder Polisacchariden polimerisiert, sind durch ihre eigenen Versuche widerlegt worden. Das pH des normalen Liquors, das wie beim Blut 7,3—7,4 beträgt, steigt tatsächlich beim Stehenlassen bis auf 8,1—8,5 an, was nach Levinson auf CO_2— Verlust zurückzuführen ist. Das pH eines Liquors, der unter Luftabschluß aufbewahrt wird, bleibt aber konstant. Chevassut führte ihre Zuckerbestimmung nach der Methode von Mac Lean aus. Auf Grund ihrer Versuche kommt sie natürlich zur Forderung, daß der Liquor sofort auf seinen Zuckergehalt zu untersuchen ist.

Durch diese Arbeit angeregt, machten 1929 Fasold und Schmidt[9]) Untersuchungen über die Glykolyse und das Verhalten der Milchsäure im normalen und pathologischen Liquor. Die Zuckerbestimmung geschah nach der Methode von Hagedorn und Jensen, und um ja sicher zu gehen, wurde

1. der restierende Zucker,
2. die gebildete Michsäure

bestimmt. — Sie untersuchten das Lumbalpunktat, das in einem sterilen mit sterilem Stopfen versehenen Reagenzglas aufbewahrt wurde, sofort nach der Entnahme, dann nach 2, nach 7 und nach 14 Tagen. Dabei wurde kein Zuckerabbau festgestellt. Ebenso blieben die Zuckerwerte im zentrifugierten Li-

quor, der also zellfrei war, konstant. Zellhaltiger, normaler und pathologischer Liquor jedoch zeigte geringen Zuckerabbau. Dabei trat auch schwache Milchsäurebildung auf, aber beides entspricht nicht den Forderungen einer fermentativen Reaktion. Der geringe Abbau ist darauf zurückzuführen, daß beim Stehen im normalen und noch mehr im pathologischen Liquor Zellen zerfallen, die abbauende Fermente liefern, abgesehen von bakteriellen Verunreinigungen. Das Endergebnis ihrer Arbeit war: Der Liquor enthält kein glykolytisches Ferment, das Punktat kann längere Zeit stehen gelassen werden, wenn man es ganz steril aufbewahrt.

1932 gibt G. Straube[10]) als Resultat seiner Versuche an, daß er beim Stehenlassen des Liquors ein deutliches Absinken der Zuckermenge fand, ohne daß jedoch dabei eine Gesetzmäßigkeit zu erkennen war.

Nach diesen und vielen anderen Versuchen, die sich über drei Jahrzehnte erstrecken mußte es als Notwendigkeit betrachtet werden, daß man den Liquor sofort nach der Entnahme untersucht. Wenn Fasold und Schmidt auch ein mehrstündiges Aufbewahren unter ganz sterilen Bedingungen (was nicht leicht ist) gestatten, so geben sie doch zu, daß bei zellhaltigem pathologischen Liquor, mit dem wir es doch meistens zu tun haben, ein nach ihren Versuchen geringer Zuckerabbau eintritt.

Damit hätten wir die erste Frage erörtert, und wir müssen nun als nächstes beantworten, wodurch überhaupt die Zuckerverminderung bei längerem Stehenlassen eintreten kann, und welche Faktoren als mögliche Ursache anzusehen sind. Es kommen dafür in Frage, wie wir aus dem Vorhergehenden ersehen haben: ein glykolytisches Ferment, Zellen und Bakterien

1. Glykolytisches Ferment.

Unter Fermenten versteht man bekanntlich Substanzen, die imstande sind, chemische Prozesse auszulösen, die auch von selbst, aber dann viel langsamer, eintreten können. Das

Ferment bleibt dabei selbst unverändert, und es wirkt spezifisch, das heißt für eine ganz bestimmte Substanz. Die Untersuchung auf Fermente hatte bis jetzt wenig befriedigende Resultate, da nicht streng unterschieden wurde zwischen Fermentbefunden bei normalen und pathologischen Liquores. Dies ist aus dem Grunde so notwendig, weil das Vorkommen von Fermenten bei pathologischen Liquores evtl. auf die Tätigkeit von Bakterien oder Zellen zurückgeführt werden muß.

Cavazzani will im Jahre 1900 eine Amylase im Liquor gefunden haben, welche den Liquorzucker spaltet.

Van Noorden wies eine dem Zuckerschwund entsprechende Milchsäuremenge nach, die ja bekanntlich als erste Phase des Traubenzuckerabbaues entsteht. Chevassut stellte die gleiche Tatsache fest und will dadurch, und ferner an der von ihr gemachten Beobachtung, daß die Glykolyse bei 37° ihr Optimum besitzt, einen fermentativen Prozeß bewiesen haben.

1932 sucht Riebeling [11]) nach den Gründen der Glykolyse im Liquor cerebrospinalis. Er kam zu dem gleichen Ergebnis wie Chevassut. Er untersucht normalen Liquor und gibt an, daß es sich bei der Glykolyse um einen echten Fermentprozeß handelt, jedoch sei der Liquor sehr arm an Fermenten. Die Glykolyse trat auf durch Zusatz von fermentbeeinflussenden Ionen. Sein Material erstreckt sich auf 60 normale sterile Liquores, zu denen er Ca- und F-Ionen zusetzte, sowie Bikarbonat und Bikarbonat + Dextrose beigab. Die Proben bewahrte er im Brutschrank auf. Durch Inaktivieren wurde die glykolytische Fähigkeit des Liquors zerstört, was auch für eine fermentative Reaktion sprechen könnte. Nach seinen Angaben spielen die Zellen im Liquor keine Rolle. Trotzdem hält er Zellen und Bakterien nicht für bedeutungslos, da sie ihm beim Nachweis eines glykolytischen Fermentes im pathologischen Liquor hinderlich sind, und wenn diese nicht sicher ausgeschaltet werden können, immer die

Möglichkeit besteht, daß sie an der Glykolyse irgendwie Anteil haben.

Wir haben nun von einigen Autoren gehört, die für einen fermentativen Prozeß bei der Glykolyse eintraten; andere jedoch sprechen sich dagegen aus.

Als erster war es Löwy, der sich mit dieser Frage abgab, und der kein glykolytisches Ferment nachweisen konnte.

Taussig[1]) hat Versuche gemacht, wobei er Liquor in sterilem und zentrifugiertem Zustand stehen ließ, und noch nach längerer Zeit hat er die Zuckerwerte unverändert gefunden. Er betont, daß sich eine fermentative Glykolyse nicht findet; die Zuckerspaltung schreibt er lediglich der Tätigkeit von eingewanderten Zellen und Bakterien zu. Taussig sagt sogar ausdrücklich, daß weder der normale, noch der pathologische Liquor ein glykolytisches Ferment enthält.

Zu der gleichen Auffassung kommt Nielsen[1]), der schreibt, daß es ihm unmöglich war, länger als einige wenige Tage die Cerebrospinalflüssigkeit vom Bakterienwachstum frei zu halten. Die Zuckerspaltung schreibt er ausschließlich exogenen Faktoren, für die er Gärpilze oder Bakterien verantwortlich macht, zu. Einen fermentativen Prozeß schließt er aus. Er hat auch nie den Verlauf der Glykolyse gefunden, wie ihn Chevassut angibt; die Zuckerspaltung begann in der Regel erst nach frühestens 24 Stunden, spätestens nach 32 Tagen. Wenn sie dagegen einmal eingetreten war, dann konnte der Ablauf verschieden schnell erfolgen; manchmal blieb die Glykolyse 6—8 Tage stehen, um sich dann fortzusetzen. Die Temperatur hat keinen Einfluß, auch sind die Zellen kein entscheidender Faktor. Er schließt sogar, daß die Art der Krankheit anscheinend für die Glykolyse nicht wesentlich sei.

Kafka stützt sich in seinem 1931 erschienenen Buche auf die beiden letztgenannten Autoren, und erklärt daher, daß nach dem heutigen Stand der Wissenschaft im Liquor kein glykolytisches Ferment anzunehmen sei.

Die schon erwähnten Versuche von Fasold und Schmidt sprechen auch gegen ein glykolytisches Ferment, auch soll den Zellen bei der Glykolyse kein großer Wert zugesprochen werden.

2. Zellen.

Warburg und Winami [12]) stellten eine glykolytische Wirkung von Geschwulstzellen fest. Eine Ringerlösung wurde mit Traubenzucker in physiologischer Konzentration versetzt. Gesunde Ca-Zellen bewirkten nun eine deutliche Verminderung des Zuckergehaltes, während nekrotische Teile des Carcinoms ein solches Verhalten nicht aufwiesen. An Stelle des Zuckers trat Milchsäure.

Lépine beobachtete starke Glykolyse im Blut bei Hyperleukozytose im Gegensatz zu Hypoleukozytose.

Wittgenstein [13]) behauptet nun, daß die Zellen — allerdings nur bei frischen entzündlichen Prozessen — auch auf den Liquorzucker einen Einfluß haben. Sie legt dar, daß das Verhältnis der Zellvermehrung zur Verminderung des Liquorzuckers umgekehrte Proportionalität zeige, die aber nicht mathematisch genau sei. Es war dies aber nur an vereinzelten Fällen zur Beobachtung gekommen. Meistenteils kamen hohe Zellwerte vor, ohne daß der Liquorzucker vermindert war. Wittgenstein erklärt dies letztere so, daß es sich hierbei um toxisch-degenerative Prozesse handelt, bei denen die Zellen schon abgestorben und daher zur Glykolyse unfähig geworden sind. Denn nach Borberg ist die glykolytische Wirkung an die lebende Zelle geknüpft.

Nach den Versuchen von Fasold und Schmidt zeigte zellhaltiger pathologischer Liquor einen geringen Zuckerabbau, der aber nach ihrer Ansicht weit unter der Größenordnung einer normalen Glykolyse lag und der den aus abgestorbenen Zelleibern freigewordenen Fermenten zuzuschreiben ist, wenn eine bakterielle Verunreinigung nicht in Frage kommen kann.

Zu erwähnen wäre noch, daß Pfaundler zum Liquor sterilen Eiter zusetzte und dann keine Zuckerverminderung fand.

3. Bakterien.

Der Liquorzucker ist schon intradural vermindert bei bakteriellen Infektionen. Es bilden sich vielleicht glykolytische Fermente, die der Lebenstätigkeit der Bakterien ihren Ursprung verdanken. Die meisten Bakterien spalten Zucker auf und vergären ihn.

Kelley beimpfte nun Liquor mit Coli-Bazillen und fand völliges Schwinden des Zuckers; beim Impfen mit Staphylo-, Pneumo- und Meningokokken findet er nur starkes Absinken.

1927 machten Paffrath und Blum[4]) Versuche mit kokkenhaltigem Liquor, den sie im Thermostat aufbewahrten und dann ein Absinken des Zuckers feststellen konnten. Bei Bebrütung von Liquor, der von einer tuberkulösen Meningitis stammte, erzielten sie aber keine Glykolyse im Reaganzglas. Die Untersucher machten außerdem die interessante Entdeckung, daß bei fraktionierter Liquoruntersuchung die letzten Portionen sehr häufig einen deutlichen Zuckeranstieg aufwiesen, aber nur bei pathologischen Punktaten. Die Zunahme des Zuckergehaltes wurde unabhängig davon festgestellt, ob der Liquor lumbal, occipital, mit oder ohne Lufteinblasung gewonnen wurde. Bei normalen Punktaten war in allen Portionen gleicher Zuckergehalt zu finden.

Mogilnicki[14]) berichtet, daß nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank die glykolytische Wirkung der Bakterien eintritt, und daß daher der Liquor zur Feststellung seines Zuckergehaltes nicht mehr verwendbar ist.

Daß die Bakterien eine wesentliche Rolle spielen, geht aus den Arbeiten von Kelley deutlich hervor. Taussig und Nielsen, auf welche sich Kafka stützt, sprechen sich unbedingt für bakterielle glykolytische Tätigkeit aus.

Im allgemeinen können wir den kindlichen Liquor dem des Erwachsenen gleichsetzen. Mader[15]) berichtet 1929 über gewisse Besonderheiten des kindlichen Liquors und gibt an, daß er nach endolumbalen Eingriffen, wie Injektionen und Lufteinblasungen, einen Anstieg des Blut- und Liquorzuckers bemerkt habe. Dies ging gleichzeitig vor sich mit einer zentral bedingten Temperaturerhöhung.

Nach Samson[16]) zeigt der Liquor im ersten Lebensjahr gewisse Besonderheiten, die man kennen muß, um ihn nicht als pathologisch anzusehen. So ist der Zuckergehalt des Liquors in der Neugeborenenperiode (hierunter versteht Samson die ersten 14 Tage) erniedrigt. Er gibt 30—70 mg % an, und muß dies als erniedrigt ansehen, da er beim normalen Liquor des älteren Kindes in über 70% der Fälle 60—65 mg % fand. Im ersten Trimenon zeigt der Zuckergehalt des Liquors größere Schwankungen, in den beiden ersten Monaten 55—70, später werden höhere und niedere Grenzwerte immer seltener, im dritten bis sechsten Monat machen sie nur noch 30% aller Fälle aus. Die Eiweißwerte sind deutlich erhöht, ebenso kann man die Zellzahl, für die er Werte von 3/3 bis 15/3 gibt, als erhöht bezeichnen. Weitz und andere Autoren geben Schwankungen in der Zellzahl sogar bis 20/3 an. Die Eiweißwerte bleiben erhöht bis zum Ende des ersten Halbjahres, dann allmählich geschieht die Angleichung an die normalen Werte, die man bei Erwachsenen findet. Roberts fand stets, und zwar in über 400 Fällen, Gelbfärbung des Liquors, die er durch Anwesenheit von Bilirubin erklärte.

Nach Samson ist auch der Ventrikelliquor zuckerreicher als der Lumballiquor. Wir können also auch hier beim Kind die gleiche Tatsache feststellen, die Chevassut bei ihren vielen Versuchen an aus verschiedenen Stellen entnommenen Liquores bei Erwachsenen festgestellt hat. Der lumbal gewonnene Liquor ist aber reicher an Zellen und Eiweiß als der Ventrikelliquor, wie Weigelt und Samson gefunden haben. Beides gibt eine Bestätigung von Kafka's Erklärung über die Funktionen

des Liquors: Der Liquor, der durch die Plexus in den vier Ventrikeln gebildet wird, versorgt auf seinem Wege das nervöse Zentralorgan mit Zucker; es wird sich daher im Lumbalkanal ein Zuckerschwund bemerkbar machen. Die Eiweißkörper, die hier in größerer Menge als im Ventrikelliquor auftreten, sieht Kafka für Stoffwechselschlacken an.

Änderungen des Liquors nach intralumbalen Eingriffen haben Mader und Saenger untersucht. Säuglingen spritzten sie Ringerlösung in den Lumbalkanal. Nach 2—3 Stunden fanden sie eine Vermehrung der Lymphozyten von 50 auf 150 Zellen. In den nächsten Stunden beobachteten sie einen weiteren Anstieg der Zellzahl bis auf ca. 4000, dann Absinken, um im Laufe von 3—4 Tagen den Normalzustand zu erreichen. Während des Anstiegs war eine Temperaturerhöhung bis zu 39° zu verzeichnen.

Zur quantitativen Bestimmung des Zuckers im Liquor sind viele Methoden ausgearbeitet und geprüft worden. Die in der Literatur angegebenen Werte über den normalen Gehalt von Zucker im Liquor wurden nach den Methoden von Mestrezat, nach Folin-Wu, nach Bang, nach Mac Lean oder nach Hagedorn-Jensen erhalten. Kafka gibt an, daß heute die letztere als einwandfreieste Bestimmung anzusehen ist. Zur genauen Feststellung absoluter Werte ist aber nicht nur eine exakte Bestimmungsmethode notwendig, sondern es muß auch die körperliche Verfassung des Patienten berücksichtigt werden, da der Liquorzucker zweifellos bis zu einem gewissen Grade von der Ernährung abhängig ist. Der Patient soll daher bei der Lumbalpunktion, genau wie bei der Blutentnahme zur Blutzuckerbestimmung, eigentlich nüchtern sein, was aber z. B. bei meningitiskranken Kindern unmöglich ist. Die Ergebnisse sind trotzdem brauchbar. Für die Praxis (wie z. B. für die Diagnose der Meningitis) ist ja nur die Feststellung eines stärkeren Absinkens des Zuckergehaltes von Bedeutung. Daher hat Saenger eine Methode ausgearbeitet, die bewußt

ungenau ist, aber dafür schnell und zur Diagnose einer Erkrankung ausreichend.

Bei der Bedeutung der Liquorzuckerbestimmung zur Erkennung und Festigung der Diagnose der verschiedensten Krankheiten, muß über ihre Anwendung und Auswertung völlige Klarheit geschaffen werden. Die Bonner Universitäts-Kinderklinik hat nun die einzelnen Ergebnisse nachgeprüft, indem sie im Laufe des letzten Jahres diesbezügliche Untersuchungen anstellte. Es wurde nach der Methode von Hagedorn-Jensen gearbeitet. Sie beruht auf der Tatsache, daß Ferricyankalium durch Zucker zu Ferrocyankalium reduziert wird. Der Liquor wird zunächst durch eine kolloidale Lösung von Zinkhydroxyd enteiweißt. Zu diesem Zwecke gibt man mittels einer Pipette 0,1 ccm Liquor zu 1 ccm $^1/_{10}$ n. Natronlauge + 5 ccm verdünnter Zinksulfatlösung, stellt die Lösung 3 Minuten in ein siedendes Wasserbad und filtriert. Zum klaren Filtrat wird dann 2 ccm Ferricyankuliumlösung gegeben, und dasselbe 15 Minuten in einem siedenden Wasserbad erhitzt. Dabei reduziert der Liquorzucker das Ferricyankalium zu Ferrocyankalium entsprechend seiner Menge. Das restliche Ferricyankalium wird jodometrisch zurücktitriert durch Zugabe von jeweils 2 ccm einer Kaliumjodid-Zinksulfatkochsalzlösung und einer 3%igen Essigsäure sowie einigen Tropfen Stärkelösung. Die Titration geschieht mit einer frisch bereiteten Thiosulfatlösung, deren Titerwert jedesmal gesondert bestimmt werden muß. Die Menge der verbrauchten Thiosulfatlösung entsprechenden Glukosewerte werden in einer Tabelle nachgeschlagen. Es wurden immer Doppelbestimmungen ausgeführt.

Der zu untersuchende Liquor wurde steril abgenommen und in sterile Reagenzgläschen gefüllt. Die meisten Liquores sind unter normalen Bedingungen gehalten worden, d. h. die Gläschen wurden mit einem dicht schließenden sterilen Zellstoffstopfen versehen bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Leider zeigte sich im Laufe der Untersuchungen, daß selbst bei ge-

nauester Bestimmung des Zuckergehaltes eine Fehlergrenze von 4—5 mg Zucker in Kauf genommen werden muß, und also Schwankungen in diesem Ausmaße auf keinen Fall irgendwie ausgewertet werden dürfen. Auch war es aus technischen Gründen nur selten möglich, den Liquor bei der Punktion in mehreren Reagenzgläschen aufzufangen, die man bis zur Zuckerbestimmung steril verschlossen läßt, da im allgemeinen nur wenig Liquor zur Verfügung stand. So mußte die Bestimmung meist an derselben Probe öfters vorgenommen werden. Die zur Liquorentnahme benötigte Pipette wurde mit Alkohol und Aether gereinigt.

Die untersuchten Liquores stammen von organischen, traumatischen und infektiösen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Es konnte kein Absinken des Zuckergehalts festgestellt werden, solange das Punktat klar blieb.

1. Organische Erkrankungen.

N. K., 11 Mon. alter Zwilling, rechtsseitig spastische Hemiplegie mit geringer Microcephalie. Der Liquor ist klar, er enthält 20/3 Zellen.

frisch : 45 mg
nach 24 St. : 48 mg
„ 48 St. : 43 mg
„ 72 St. : 39 mg — Der Liquor ist noch klar, wird aber bald getrübt; es konnten dann mikroskopisch Heubazillen festgestellt werden.

H. Sch., 12 Jahre, Epileptiforme Anfälle. Liquor klar, steril, Druck: 200 mm H_2O, Mastix normal. 2/3 Zellen.

frisch : 53 mg
nach 24 St. : 54 mg
„ 48 St. : 40 mg — Der Liquor ist weiß getrübt, im hängenden Tropfen sieht man massenhaft Heubazillen.
„ 96 St. : 15 mg

O. G., 3 Jahre, Mikrocephalie. Liquor klar, Druck: 300 mm H_2O, Pandy negativ, Mastix normal, Takata-Ara normal, 270/3 Zellen, es sind größtenteils Erythrozyten.

a) unter normalen Bedingungen:

frisch : 56 mg
nach 24 St. : 56 mg
„ 72 St. : 54 mg

b) im Eisschrank aufbewahrt:

nach 24 St. : 56 mg
„ 72 St. : 56 mg

c) im Brutschrank aufbewahrt:

nach 24 St. : 41 mg
„ 72 St. : 17 mg

Im hängenden Tropfen sind Heubazillen nachzuweisen. Der Liquor ist leicht getrübt.

J. S., 3,5 Jahre, Imbezil, genuiner Hydrocephalus. Liquor klar, Zellen normale, Druck erhöht. Keine Eiweißvermehrung.

nach 48 St. : 45 mg
„ 72 St. : 27 mg — Der Liquor ist weiß getrübt.
im Brutschr.: 14 mg — Der Liquor ist auch weiß getrübt, die glykolytische Wirkung der Bakterien trat schneller ein.

H. H., 1 Jahr 11 Mon., Hemiplegie, Hydrocephalus. Liquor klar, steril, Druck 190 mm H_2O, Pandy negativ, Nissl: 0,01, 3/3 Zellen.

a) unter normalen Bedingungen:

frisch : 50 mg
nach 24 St. : 48 mg
„ 48 St. : 47 mg
„ 72 St. : 50 mg
„ 96 St. : 50 mg
„ 5 Tg. : 52 mg

Bestimmung von einer Probe, die seit der Punktion nicht geöffnet wurde.

b) im Brutschrank, nachdem die Probe 3 Tage lang steril aufgehoben war:

nach 24 St. : 50 mg
„ 48 St. : 52 mg
„ 72 St. : 52 mg

c) im Brutschrank. Der Liquor hat sich beim Pipettieren bakteriell verunreinigt:

nach 48 St. : 47 mg
„ 72 St. : 3 mg Der Liquor ist milchig trüb, die mikroskopische Untersuchung ergibt Heubazillen.

R. O., 6 Jahre, Adduktorenspasmus. Liquor klar, Druck normal, Pandy negativ, 8/3 Zellen.

nach 20 St. : 75 mg
„ 48 St. : 59 mg Der Liquor ist grünlich getrübt.

H. W., 9 Jahre alt. Debil, meningitische Reizung. Liquor klar, Druck erhöht, keine Eiweiß- und keine Zellvermehrung.

frisch : 63 mg
nach 24 St. : 61 mg
„ 48 St. : 63 mg

D. T., 2 Jahre 3 Mon., Hydrocephalus: Liquor klar, steril. Druck 380 mm H_2O, Mastix normal, Takata-Ara normal, Nissl: 0,008, Tryptophan negativ.

a) unter normalen Bedingungen:

frisch : 56 mg
nach 24 St. : 57 mg
„ 48 St. : 56 mg

b) im Brutschrank:

nach 24 St. : 56 mg
„ 48 St. : 57 mg

2. Traumatische Erkrankungen.

N. N., 2,5 Jahre, Spasmen nach einer Hirnblutung.

frisch : 52 mg
nach 24 St. : 54 mg
„ 72 St. : 47 mg
„ 96 St. : 50 mg Der Liquor ist noch klar.

N. N., 2,5 Jahre, Hirnblutung. Der Liquor ist gelb gefärbt; nach Sedimentieren bildet sich ein Erythrocytenbodensatz.

frisch : 84 mg
nach 24 St. : 86 mg
„ 48 St. : 88 mg
„ 72 St. : 86 mg Der Liquor ist klar.

3. Infektiöse Erkrankungen.

M. F., 11 Mon. alt, Meningokokken — Meningitis. Liquor klar, Druck erhöht, Pandy +, Nissl: 0,06, 160/3 Zellen. Das Punktat war steril.

frisch : 57 mg
nach 3 St. : 57 mg
„ 6 St. : 54 mg
„ 24 St. : 53 mg
„ 48 St. : 45 mg Der Liquor war weiß getrübt.

M. F., 11 Mon., Meningokokken — Meningitis. Liquor klar, Druck normal, Pandy schwach +, 65/3 Zellen.

frisch : 28 mg
nach 72 St. : 27 mg Liquor noch klar.

M. F., 11 Mon., Meningokokken — Meningitis. Liquor klar, steril, Druck nicht erhöht, Pandy schwach +, 276/3 Zellen.

frisch : 55 mg
nach 6 St. : 54 mg
„ 24 St. : 54 mg
„ 72 St. : 7 mg Der Liquor war stark hellgrün getrübt.

M. Sch., 2 Jahre, Miliartuberkulose. Liquor klar. Druck 300 mm H_2O, kein Spinnwebgerinnsel, Pandy negativ, 32/3 Zellen.

frisch : 36 mg
nach 24 St. : 31 mg
„ 48 St. : 32 mg
„ 72 St. : 23 mg

Der Liquor ist grün getrübt; im hängenden Tropfen lassen sich Heubazillen nachweisen.

I. F., 7 Jahre, Meningitis tuberculosa. Liquor klar, Druck erhöht, Pandy +, Nissl: 0,041, Takata-Ara +. 893/3 Zellen.

frisch : 34 mg
nach 3 St. : 34 mg
„ 6 St. : 32 mg
„ 24 St. : 36 mg

K. B., 1 Jahr 9 Mon., Poliomyelitis. Liquor klar, steril, Druck 190 mm H_2O, Mastix path., Pandy und Tryptophan negativ, Takata-Ara normal. 60/3 Zellen.

frisch : 54 mg
nach 24 St. : 58 mg
„ 48 St. : 37 mg
„ 72 St. : 5 mg

Der Liquor ist grünlich getrübt; im hängenden Tropfen sind Heubazillen.

L. P., 1,5 Jahre, Poliomyelitis. Liquor klar, Pandy +, 213/3 Zellen.

nach 48 St. : 55 mg
„ 72 St. : 36 mg

Liquor ist weiß getrübt.

A. K., 1 Jahr, Poliomyelitis. Liquor klar, steril, Druck erhöht, Pandy +, 4/3 Zellen.

frisch : 66 mg
nach 72 St. : 65 mg
„ 96 St. : 57 mg

Der Liquor wird bald getrübt.

M. K., 2 Jahre. Poliomyelitis. Liquor klar, Druck 275 mg H_2O, Pandy negativ. 6/3 Zellen.

nach 14 St. : 61 mg
„ 24 St. : 57 mg
„ 48 St. : 59 mg
„ 72 St. : 44 mg

Der Liquor wird bald grün getrübt. Die Untersuchung ergab massenhaft Heubazillen und Staphylokokken.

N. K., 2,5 Jahre, Encephalitisverdacht. Liquor klar, keine Eiweißvermehrung, 20/3 Zellen.

a) unter normalen Bedingungen:

frisch : 66 mg
nach 24 St. : 63 mg
„ 48 St. : 61 mg
„ 72 St. : 61 mg
„ 5 Tg. : 63 mg Der Liquor ist klar.

b) im Eisschrank aufbewahrt:

nach 24 St. : 52 mg
„ 48 St. : 57 mg Der Liquor ist klar, keine Bakterien im
„ 5 Tg. : 63 mg hängenden Tropfen nachweisbar.

c) im Brutschrank aufbewahrt:

nach 24 St. : 56 mg Der Liquor ist leicht getrübt.
„ 48 St. : 36 mg Liquor ist sehr trüb.

d) mit Pneumokokken beimpft:

nach 24 St. : 56 mg Der Liquor ist leicht getrübt.
„ 48 St. : 41 mg Im hängenden Tropfen werden Heubazillen festgestellt.

Wie ersichtlich, kann man von einem Abbau des Zuckers nicht sprechen, solange das Punktat nicht verunreinigt ist. Sind also die Liquores vollkommen steril, und wandern während des Stehenlassens keine Bakterien ein, dann können sie noch nach Tagen den gleichen Zuckergehalt wie anfangs aufweisen. Es ist dies an vielen Liquores deutlich in Erscheinung getreten. Man kann es schon makroskopisch ungefähr daran erkennen, daß die Flüssigkeit noch vollkommen klar ist. In den meisten Fällen tritt jedoch nach einiger Zeit, die zwischen einem und mehreren Tagen schwankt, eine Trübung ein, die auf Bakteriengehalt hinweist. Es haben sich dann auch fast immer Heubazillen feststellen lassen. Zugleich tritt ein Zuckerabbau ein, dessen Stärke wahrscheinlich von der Art der Bakterien und vom Grade der Verunreinigung abhängt. Eine Bakterieninvasion macht sich aber nicht sogleich

als Trübung bemerkbar, sondern es vergehen erst ca. 24 Stunden. Es ist also möglich, daß schon eine Glykolyse eintritt, ehe der Liquor äußerlich als verunreinigt angesehen wird. So war z. B. ein Liquor, der gleich zu Beginn der Untersuchungen auf Bakterien geprüft wurde und der Coli-Bazillen und Staphylokokken aufwies, noch nach 20 Stunden klar. Am folgenden Tag war Grünfärbung sowie Zuckerabbau eingetreten, und nach 64 Stunden waren nur noch wenige mg Zucker vorhanden.

A. H., 2,5 Jahre, Poliomyelitis. Liquor klar, Druck 170 mm H_2O, Pandy ++, Takata-Ara schwach +, Nissl: 0,016, Mastix pathologisch, 46/3 Zellen. Die mikroskopische Untersuchung ergab Coli und Staphylokokken, die wohl bei nicht sorgfältig sterilem Vorgehen hineingekommen sind.

frisch : 50 mg
nach 17 St. : 45 mg
„ 40 St. : 32 mg Der Liquor ist grün getrübt.
„ 64 St. : 8 mg

I. F., 7 Jahre, Meningitis tuberculosa. Liquor klar. Druck erhöht, Pandy ++, Nissl: 0,041, 912/3 Zellen. Der Liquor war bakteriell verunreinigt.

frisch : 48 mg
nach 16 St. : 34 mg
„ 64 St. : 27 mg Der Liquor ist schwach hellgrün getrübt.
„ 72 St. : 17 mg

Diese Befunde stehen im Einklang mit den Untersuchungen von Mott, Löwy, Fasold und Schmidt, Taussig und Nielsen, Gleich letzterem muß ausdrücklich betont werden, daß es sehr schwer ist, das Punktat längere Zeit steril zu halten, was auch nicht bei allen Liquores gelang.

Wie aus den letzten beiden Fällen ersichtlich, kann ein Absinken des Zuckers bei äußerlich normalem klaren Liquor

darauf beruhen, daß dieser schon infiziert ist, ohne daß es sich sofort makroskopisch erkenntlich macht. Dies ist bei allen vorher aufgeführten Zahlen zu berücksichtigen, die ein Absinken des Zuckergehaltes vortäuschen können. Es war auch nur bei Liquores festzustellen, die bald getrübt wurden, da die Zuckerbestimmung an der gleichen Probe öfters vorgenommen werden mußte, und so das Punktat mehrmals mit der Pipette und der Außenluft in Berührung kam. Selbst wenn noch so steril vorgegangen und die Öffnung des Reagenzglases jedesmal durch die Flamme gezogen wird, ist eine bakterielle Verunreinigung nicht immer zu vermeiden.

Bei den erwähnten Fällen spielte die Zahl der Zellen keine Rolle beim Zuckerabbau. Punktate mit Zellzahlen in einer Breite von 2/3 bis zu 912/3 Zellen waren vorhanden. Eine Gegenüberstellung der Zellzahlen und der Liquorzuckerwerte möge das veranschaulichen.

Zellwerte:	Zuckerwerte:
	mg
912/3	48
893/3	34
512/3	50
472/3	24
276/3	55
270/3	56
213/3	55
160/3	57
65/3	28
60/3	52
46/3	50
32/3	36
20/3	66, 45
normal:	75, 66, 61, 50, 63, 53, 56, 45

Auch diese Art der Erkrankung ist nicht irgendwie von Einfluß auf den Zuckerabbau, das Material stammte von Kin-

dern mit Poliomyelitis, Meningitis epidemica und tuberculosa, Hirnblutung, epileptiformen Krämpfen, Mikrocephalie, Hydrocephalus, Miliartuberkulose und Encephalitis.

Da es nun nach den vorausgegangenen Versuchen erwiesen war, daß ein jedenfalls bemerkenswerter Zuckerabbau mit einer Trübung des Punktates und Bakterieninvasion vergesellschaftet ist, konnte man zu folgenden Versuchen schreiten: Das was bisher als lästige Erscheinung störte, nämlich die bakterielle Verunreinigung, die, nach dem Ausfall der Versuche zu urteilen, wahrscheinlich als ursächlicher Faktor für die Glykolyse anzusehen ist, wird künstlich herbeigeführt. Der Liquor wurde also mit Bakterien beimpft.

Ein Poliomyelitis-Punktat, das 50 mg Zucker enthielt, wurde mit auf Endo-Nährböden gezüchteten Coli-Bazillen geimpft, die ja auch pathologischerweise in Liquores von Säuglingen vorkommen können. Eine Liquorportion wurde wieder unter normalen Bedingungen und die andere im Brutschrank bei 37° Wärme gehalten. Das Ergebnis nach 24 Stunden war wie erwartet: beide Punktate wiesen einen Zuckergehalt von nur noch 6—8 mg auf. Ferner waren beide Proben getrübt, auch die Stärke der Trübung war gleich, nur ein Unterschied war festzustellen: das im Brutschrank aufbewahrte Punktat war weiß getrübt, während das unter normalen Bedingungen gehaltene grün aussah. Der Liquor wurde nochmals im hängenden Tropfen untersucht und einwandfrei massenhaft Colibazillen festgestellt. Der nicht beimpfte Liquor, der schon vorher etwas mit Coli und Staphylokokken verunreinigt war, kam erst nach 64 Stunden auf 8 mg Zuckergehalt mit einhergehender Grüntrübung.

Ein normaler steriler Liquor mit 2/3 Zellen, der 53 mg Zucker aufwies, wurde mit C o l i beimpft und unter normalen Bedingungen gehalten. Nach 24 Stunden war Zuckerabbau auf 38 mg (leichte Weißtrübung), nach insgesamt 48 Stunden auf 4 mg eingetreten. Der gleiche Liquor nicht beimpft, zeigte während der ersten 24 Stunden, in denen er steril

blieb, keinen Zuckerabbau, in insgesamt 48 Stunden war er von 53 auf 40 mg gesunken, der Liquor war aber weiß getrübt, also verunreinigt.

Wie ersichtlich zeigten die beiden bebrüteten Punktate auffallend schnellen Zuckerabbau und zwar ganz gleichmäßig, ob sie unter normalen Bedingungen oder im Brutschrank standen. Die Ursache ist also den Colibazillen zuzuschreiben.

Nun wurden Versuche mit Staphylokokken und Pneumokokken gemacht, die aber nicht den gleichen Erfolg wie die Bebrütungen mit Coli zeigten. Ein Poliomyelitis-Liquor, der frisch 58 mg aufwies, wurde mit Staphylokokken beimpft. Nach 17stündigem Stehen a) im Brutschrank bei 37° und b) unter normalen Bedingungen, war der Zuckergehalt noch in beiden Proben der gleiche. Auch nach 40 Stunden zeigte der im Brutschrank gehaltene Liquor keinen Zuckerabbau und war noch völlig klar. Das unter normalen Bedingungen gehaltene Punktat war deutlich grünlich getrübt, der Zuckergehalt war von 58 auf 44 mg zurückgegangen, was aber nicht auf Staphylokokken, sondern, wie mikroskopisch festzustellen war, auf Heubazillen zurückgeführt werden mußte. Also wurde der Liquor mit Heubazillen verunreinigt, die Staphylokokken kamen als Ursache für den Zuckerabbau wohl nicht in Betracht. Ein weiterer Versuch mit Staphylokokkenimpfung fiel gleicherart aus.

Ein Liquor von einer Hirnblutung, der 53 mg Zucker enthielt, wurde nach Beimpfung mit Staphylokokken 17 Stunden unter normalen Bedingungen gehalten und wieder geprüft. Das Ergebnis lautete: 53 mg Zucker; die bakteriologische Untersuchung ergab wenig Staphylokokken, das Punktat war klar. Dieser Liquor hatte nun nach insgesamt 90stündiger Einwirkung der Bakterien kaum an Zuckergehalt abgenommen (45 mg). Er wurde dann nochmals mit mehreren Staphylokokken beimpft und 48 Stunden im Brutschrank gehalten. Dann trat allerdings ein Zuckerschwund bis auf 10 mg auf. Das Punktat war leicht getrübt und enthielt viele Staphylo-

kokken. Ein Punktat von einer Mikrocephalie mit 56 mg Zuckergehalt wurde mit Pneumokokken beimpft und im Brutschrank gehalten. Die Probe zeigte nach 24 Stunden keinen Zuckerabbau. Auch nach 72 Stunden das gleiche Ergebnis.

Aus den letzten Versuchen mit Staphylo- und Pneumokokken läßt sich also schließen, daß diese bei Verpflanzung aus ihrem Nährboden keine glykolytische Tätigkeit entfalten. In dem einen Fall, bei dem Zuckerabbau eintrat und mikroskopisch eine Vermehrung der Bakterien statt fand, hatten diese sich wohl mit der Zeit an den neuen Nährboden gewöhnt und konnten nach nochmaliger Bebrütung mit mehreren Kolonien, einen Zuckerschwund hervorrufen.

Es ist auch leicht erklärlich, daß die Coli-Bazillen in dem glukosehaltigen Liquor wuchsen, da sie sonst auch auf Traubenzuckeragar gezüchtet werden, auf denen sie Gasbildung zeigen, und auf Nährböden, welche Milchzucker enthalten, Säure bilden.

Die Ergebnisse, die K e l l e y mitteilt, nämlich Zuckerschwund bei Beimpfen des Liquors mit Coli-Bazillen, können also voll bestätigt werden, hingegen war ein starkes Absinken bei Beimpfen mit Staphylo- und Pneumokokken nicht zu erzielen.

Ein besonderer Fall ist folgender:

H. H., 4 Mon., wurde nach einer Kataraktoperation mit Krämpfen eingeliefert. Der Liquor war klar, steril, der Druck normal, Mastix normal und Pandy negativ. 8/3 Zellen waren vorhanden. Der Liquorzucker wurde 6 Stunden vor dem Tod des Kindes untersucht, er war völlig geschwunden. Eine spätere Untersuchung bestätigte das Ergebnis. Daß das Punktat keinen Zucker mehr enthält, kann man wohl so erklären, daß entweder der Blutzuckergehalt infolge des operativen Eingriffes abnorm niedrig war — bei der Narkose ist der physiologische Kohlehydratstoffwechsel gehemmt —, oder daß der Plexus

chorioideus insuffizient war. Jedenfalls läßt sich aus dem geschwundenen Zucker kein glykolytisches Ferment im Liquor folgern, wenn auch das Punktat steril war, und also ein Abbau durch Bakterien nicht in Frage kommt, wie vielleicht bei Meningokokken-Meningitis, bei der die gleiche Erscheinung ja schon lange bekannt ist.

Auf Grund meiner Versuche komme ich nun zu dem Ergebnis, daß ein Absinkeu des Liquorzuckergehaltes beim längeren Stehenlassen eines Liquors auf bakterielle Wirkung zurückzuführen ist. Es wurde dies bewiesen an Lumbalpunktaten, die durch Heubazillen verunreinigt waren, sowie an solchen, welche mit Coli-Bazillen beimpft wurden. Ferner zeigte sich, daß ein Zuckerschwund nur mit lebenden Bakterien zu erreichen ist, Staphylokokken und Pneumokokken, die sich im Liquor nur wenig vermehrten, bewirkten keine Glykolyse. Ein glykolytisches Ferment war im Liquor nicht zu finden, denn trotz Stehenlassens bei Zimmertemperatur — bei einem für einen fermentativen Vorgang noch immerhin günstigen Faktor — änderten die noch sterilen Punktate ihren Zuckergehalt tagelang nicht. Selbst im Brutschrank bei 37°, bei einer Temperatur, bei der ein evtl. vorhandenes glykolytisches Ferment unbedingt wirksam sein müßte, blieben sterile Liquores mehrere Tage auf dem gleichen Zuckergehalt.

Es ist üblich, einen Liquor, der auf Erreger untersucht werden soll, im Brutschrank aufzubewahren, da die Bakterien sich dann unter den günstigsten Bedingungen befinden, sich vermehren und so ihr Nachweis erleichtert wird. Soll ein Liquor möglichst steril gehalten werden, dann muß er in den Eisschrank, da sich bei 0° die wenigsten Bakterien am Leben erhalten. In den Versuchen konnte dies auch bestätigt werden. Der auf Eis gestellte Liquor blieb meistens am längsten klar und steril, und konnte noch lange nach der Punktion zur Zuckerbestimmung verwendet werden. Leider geschieht

die bakterielle Verunreinigung aber fast immer, wie festgestellt werden konnte, durch Heubazillen, die sehr hitzebeständig sind und auch im Eisschrank häufig nicht absterben. Will man also einen Liquor erst einige Tage nach der Punktion untersuchen, so hat man ihn hauptsächlich vor Heubazillen zu schützen. Es ist dies möglich durch Aufbewahren in sterilen Gläschen, die unter sterilem Verschluß gehalten werden.

Die Zellzahl der Punktate war in Bezug auf die Höhe des Liquorzuckers von keiner Bedeutung, auch eine Druckerhöhung im Liquorsystem ließ sich mit den Zuckerwerten in keinerlei Zusammenhang bringen. Die normalen Zuckerwerte schwankten zwischen 45 und 60 mg. Gesteigerte Werte fanden sich bei einer Hirnblutung (86 mg) und bei einem Adduktorenspasmus (75 mg). Niedrige Zuckerwerte waren vorhanden bei Poliomyelitis (24 mg), bei einer Meningokokken-Meningitis (28 mg) und bei einem Fall mit postoperativ aufgetretenen Krämpfen, der mit dem Tod endete (0 mg).

Zusammenfassung.

Zur genauen Liquorzuckerbestimmung ergeben sich also folgende Forderungen:

1. Die Liquorzuckerbestimmung soll wie die Blutzuckerbestimmung am nüchternen Patienten vorgenommen werden.
2. Der Liquor muß steril entnommen werden.
3. Bei nicht sofortiger Untersuchung muß der Liquor steril, am besten auch im Eisschrank aufbewahrt werden.
4. Selbst klarer Liquor muß immer vor der Zuckerbestimmung auf Bakteriengehalt untersucht werden.

Ergebnis der Arbeit.

1. Der Liquor enthält kein glykolytisches Ferment.
2. Bei sterilem Liquor tritt kein Zuckerabbau ein.
3. Bei bakteriell verunreinigtem Liquor tritt Zuckerschwund ein, und zwar in starkem Maße bei Coli- und Heubazillen, in geringem bei Pneumo- und Staphylokokken.
4. Pleozytose hat keinen Einfluß auf die Zuckervermin derung.
5. Die bakterielle Verunreinigung des entnommenen Liquors geschieht häufig durch Heubazillen.

Vorliegende Arbeit wurde im Laboratorium der Bonner Universitäts-Kinderklinik auf Anregung des Herrn Prof. Dr. K n a u e r ausgeführt.

Es sei mir gestattet, auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer für seine liebenswürdige Unterstützung während meiner Arbeit meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Literaturangabe.

1. Kafka: Die Cerebrospinalflüssigkeit. (1930)
2. Blum: Über den Zuckergehalt des Liquor cerebrospinalis bei Erkrankungen des Zentralnervensystems. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 92, 1926 (S. 132).

2a. Monatsschrift für Kinderheilkunde, Bd. 60 (S. 308).

3. V. Bokay: Über die diagnostische und prognostische Bedeutung der Bestimmung des Zuckergehaltes im Liquor cerebrospinalis. Jahrb. für Kinderheilkunde. Bd. 109, 1925 (S. 31).
4. Paffrath und Blum: Über den Zuckergehalt des Liquor cerebrospinalis bei Meningitis tbc. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 36, 1927 (S. 470).
5. Riebeling: Der Zuckergehalt des Liquors und seine pathophysiologische Bedeutung. Klin. Wschr. 1935 (S. 1014).
6. C. Chevassut: Glykolysis in Cerebrospinal Fluid and its Clinical Significance! Quarterly Journal of Medicin 21, 1927 (S. 91).
7. Löwy: Über die reduzierenden Substanzen im Liquor. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 83, 1916 (S. 285).
8. Csaki: Untersuchungen über den Zuckergehalt des Liquors und Glykolyse. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 100, 1923 (S. 278).
9. H. Fasold u. H. A. Schmidt: Über die Glykolyse und das Verhalten der Milchsäure im normalen und pathologischen Liquor cerebrospinalis. Klin. Wschr. 1929 (S. 1532).
10. G. Straube: Sonderdruck aus der Monatsschrift f. Psychiatrie und Neurol. Bd. 82, 1932.
11. Riebeling: Über Glykose im Liquor cerebrospinalis. Klin. Wschr. 1932 I (S. 307).
12. Warburg u. Winami: Versuche an überlebendem Ca-Gewebe. Klin. Wschr. 1923 Nr. 17 (S. 776).
13. Wittgenstein: Über klinisch-diagnostische Bewertung des Zuckergehaltes der Cerebrospinalflüssigkeit- D. M. W. 1923, Nr. 8 (S. 246).

14. Mogilnicki: Diagnostische und prognostische Bedeutung des Zuckers in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Meningitis. Monatsschr. f. Kinderheikunde Bd. 49, 1931 (S. 237).

15. Mader: Über gewisse Besonderheiten des kindlichen Liquors. Med. Wschr. 1929 I (S. 956).

16. Samson: Die Liquordiagnostik im Kindesalter. Ergebn. d. inn. Med. 41, 1931 (S. 553).

Lebenslauf.

Ich, Bruno Rimele, wurde am 22. Januar 1914 in Leverkusen geboren, als Sohn des Chemikers Dr. Eugen Rimele und seiner Ehefrau Klara geb. Keller. Nach Besuch der dortigen Volksschule und des Karl Duisberg-Realgymnasiums erhielt ich Ostern 1932 das Zeugnis der Reife. Darauf widmete ich mich in Heidelberg dem Studium der Medizin, wo ich im Sommer 1934 die ärztliche Vorprüfung bestand. Nach einigen Semestern in München und Freiburg bezog ich die Bonner Universität, um dort als Abschluß meines Studiums die medizinische Staatsprüfung abzulegen.